

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Februar 2002 (07.02.2002)

PCT

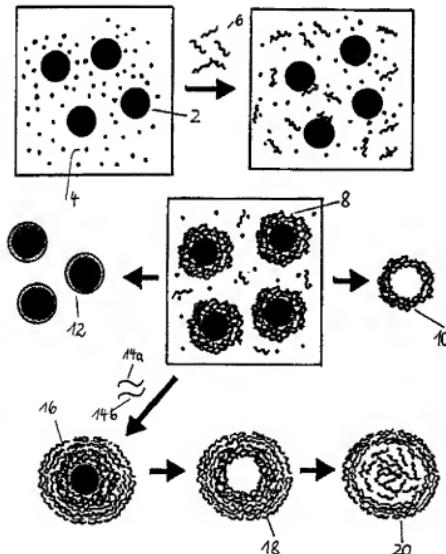
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/009864 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: B01J 13/02, (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgartenstrasse 8, 80539 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08899
- (22) Internationales Anmeldedatum:
1. August 2001 (01.08.2001) (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): VOIGT, Andreas [DE/DE]; Ahrenhooper Strasse 67, 13051 Berlin (DE). SUKHORUKOV, Gleb [RU/DE]; Feuerbachstrasse 35, 1471 Potsdam (DE). ANTOPOV, Alexei [RU/DE]; In der Feldmark 7, 14476 Golm (DE). DONATH, Edwin [DE/DE]; Dreetzer Strasse 1, 16845 Giesenhorst (DE). MÖHWALD, Helmuth [DE/DE]; Dr.-Gebauer-Strasse
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 37 707.6 2. August 2000 (02.08.2000) DE
100 50 382.9 11. Oktober 2000 (11.10.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ENCAPSULATION OF LIQUID TEMPLATE PARTICLES

(54) Bezeichnung: VERKAPSELUNG VON FLÜSSIGEN TEMPLATPARTIKELN



(57) Abstract: The invention relates to a method for applying a shell to liquid template particles, comprising the following steps: (a) preparation of an emulsion of liquid template particles in a continuous liquid or gel phase, whereby at least one amphiphilic polyelectrolyte or polyelectrolyte complex, or a copolymer of charged hydrophilic monomers and oil soluble monomers is dissolved in the fluid template particles and/or the continuous phase and a film is formed at the phase boundary between the liquid template particle and the continuous phase and (b) application of a shell to the film formed at the phase boundary.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Aufbringen einer Hülle auf flüssige Templatpartikel umfassend die Schritte: (a) Bereitstellen einer Emulsion von Flüssigen Templatpartikeln in einer Kontinuierlichen Flüssig- oder Gelphase, wobei in den Flüssigen Templatpartikeln oder/und der kontinuierlichen Phase mindestens ein amphiphiler Polyelektrolyt oder Polyelektrolytkomplex oder ein Copolymer aus geladenen hydrophilen Monomeren und ölköslichen Monomeren gelöst ist, wobei an der Phasengrenze zwischen dem flüssigen Templatpartikel und der Kontinuierlichen Phase ein Film gebildet wird, und (b) Aufbringen einer Hülle auf den an der Phasengrenze gebildeten Film.

WO 02/009864 A1



21, 55411 Bingen (DE). SEIBT, Horst [DE/DE]; Revaler
Strasse 10, 10245 Berlin (DE).

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN; Postfach
860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CA, JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 19. September 2002

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 38/2002 vom 19. September 2002,
Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

VERKAPSELUNG VON FLÜSSIGEN TEMPLATPARTIKELN

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Aufbringen einer Hülle auf flüssige Templatpartikel.

DE 198 12 083.4, DE 199 07 552.2, EP 98 113 181.6 und WO 99/47252
10 offenbaren ein Verfahren zur Herstellung von mit einer Polyelektrolythülle
beschichteten Kapseln durch schichtweises Aufbringen von Polyelektrolyten
auf Templatpartikel. Ein Vorteil dieses Verfahrens gegenüber früheren
Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln besteht darin, dass mono-
disperse Kapseln mit definiert eingestellter Wandstärke hergestellt werden
15 können. Auch flüssige Templatpartikel können beschichtet werden. Da
flüssige Templatpartikel jedoch eine vergleichsweise geringe Stabilität
aufweisen, bestand die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe darin, ein
verbessertes Verfahren zur Umhüllung flüssiger Templatpartikel
bereitzustellen, bei dem die Nachteile des Standes der Technik mindestens
20 teilweise beseitigt sind.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zum Aufbringen einer Hülle
auf flüssige Templatpartikel umfassend die Schritte (a) Bereitstellen einer
Emulsion von flüssigen Templatpartikeln in einer kontinuierlichen Flüssig-
25 oder Gelphase, wobei in den flüssigen Templatpartikeln oder/und der
kontinuierlichen Phase mindestens ein amphiphiler Polyelektrolyt oder
Polyelektrolytkomplex oder/und mindestens ein Copolymer aus geladenen
hydrophilen Monomeren und öllöslichen Monomeren gelöst ist, wobei an der
Phasengrenze zwischen dem flüssigen Templatpartikel und der
30 kontinuierlichen Phase einen Film gebildet wird, und (b) Aufbringen einer
Hülle auf den an der Phasengrenze gebildeten Film.

- 2 -

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass durch Filmbildung an der Phasengrenze zwischen dem flüssigen Templatpartikel und der kontinuierlichen Flüssig- oder Gelphase eine Stabilisierung der flüssigen Templatpartikel erzielt wird, welche das nachfolgende Aufbringen einer
5 Hülle erheblich erleichtert.

Das erfindungsgemäße Verkapselungsverfahren ermöglicht die Verkapselung von beliebigen kolloidalen flüssigen Partikeln, z.B. emulgierten Ölropfchen in einer kontinuierlichen wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigphase.

10 Besonders bevorzugt verwendet man als flüssige Templatpartikel eine Ölphase und als kontinuierliche Flüssigphase eine wässrige Phase, z.B. eine salzhaltige wässrige Lösung, wobei die Salzkonzentration vorzugsweise zwischen 0,001 mM bis 1 M oder höher beträgt. Weiterhin ermöglicht das Verfahren auch die Verwendung von kontinuierlichen Gelphasen, insbesondere wässrig-geligen Phasen.
15

Ein wesentliches Merkmal der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass an der Grenze zwischen Templatpartikel und kontinuierlicher Flüssigphase ein Film gebildet wird. Bei Verwendung von Ölropfchen als Templatpartikel
20 kann hierzu ein Polyelektrolyt oder Polyelektrolytkomplex verwendet werden, welcher in der Ölphase löslich ist. Alternativ oder zusätzlich kann der Polyelektrolyt bzw. Polyelektrolytkomplex auch in der kontinuierlichen Flüssigphase, z.B. einer wässrigen Phase gelöst sein. Darüber hinaus können auch grenzflächenaktive Copolymeren eingesetzt werden, die
25 Monomere unterschiedlicher Polarität enthalten.

Beispielsweise können Simplex-Verbindungen als amphiphile Polyelektrolyten eingesetzt werden, die (a) polykationische Polymere und Anionen, beispielsweise monomere Anionen wie etwa Salze organischer Säuren, z.B. Carbonsäuren oder auch polymere Anionen wie etwa Polyacrylate oder (b) polyanionische Polymere und Kationen, z.B. kationische Monomere oder Polymere enthalten. Das oleophile Verhalten

dieser Verbindungstypen ist durch die Auswahl der entsprechenden Gegenionen zum Polymer beeinflussbar. Des Weiteren können auch polyfunktionelle zwitterionische Tenside, bei denen es sich ebenfalls um amphiphile Verbindungen handelt, eingesetzt werden. In speziellen Fällen können auch Kombinationen von polyfunktionellen Tensiden und Polyelektrolyt/Gegenion-Paaren eingesetzt werden. Die Konzentration des Polyelektrolyten beträgt vorzugsweise bis maximal 2 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des flüssigen Templatpartikels. Erfahrungsgemäß lassen sich flüssige Templatpartikel, insbesondere Ölträpfchen, die eine Kombination aus einer Simplexverbindung und einem polyfunktionellen Tensid enthalten, besonders gut dispergieren und es werden Tröpfchen mit einer gleichmäßigen Größenverteilung erhalten. Weiterhin sind die bei Verarbeitung entstehenden Dispersionen stabiler.

15

Beispiele für amphiphile Polyelektrolyte sind Simplex-Verbindungen aus Ammoniumionen enthaltenden Polykationen und hydrophoben organischen Anionen, wie etwa den Salzen organischer Säuren, z.B. Carbonsäuren mit 10 oder mehr Kohlenstoffatomen oder Polyanionen, wie etwa Polyacrylat oder Polymethacrylat. Spezifische Beispiele sind Poly(diallyldimethyl)ammonium-Stearat, -Palmitat, -Oleat oder -Ricinolat, Poly[alkyl-methyl-bis(polyoxyethylen)-ammonium]-polyacrylat oder Poly[alkyl-dihydroxyethyl-ethyl-ammonium]-polyacrylat, wobei das Molekulargewicht des Polykations vorzugsweise ≥ 150.000 D und besonders bevorzugt ≥ 200.000 D beträgt. Beispiele für geeignete polyfunktionelle Tenside sind amphiphile Polymere mit kationischen Ammoniumgruppen und anionischen Sulfinat-, Sulfonat-, Sulfat-, Phosphonat-, Phosphat- oder/und Carboxylatgruppen. Spezifische Beispiele für geeignete Tenside sind Alkyl-bis(polyoxyethylen)-ammonium-sulfobetain-sulfinat, Alkyl-bis(polyoxyethylen)-ammonium-sulfobetain-sulfonat, ethyliertes Alkyl- oder Dialkyl-ammoniumbetain oder Alkyl-dimethyl-ammonium-propyl-modifizierte Polysiloxane oder Siloxan-sulfobetain-sulfone.

- 4 -

Die Größe der zu beschichtenden Emulsionstropfen kann bis zu 50 µm erreichen. Vorzugsweise ist die Größe der Tropfen jedoch bis zu 10 µm, besonders bevorzugt von 5 nm bis 10 µm und am meisten bevorzugt von 5 nm bis 5 µm. Die Größe der Tropfen kann durch geeignete Behandlungsmethoden, z.B. Ultraschall, Emulgieren mit einem Dispergator, Extrudieren oder/und durch Zugabe von grenzflächenaktiven Stoffen zur kontinuierlichen Flüssigphase eingestellt werden.

Die flüssigen Templatpartikel können eine homogene Flüssigkeit darstellen. Sie können jedoch auch eine Lösung, eine Emulsion oder eine Suspension umfassen. Weiterhin können die flüssigen Templatpartikel aus einer flüssig-kristallinen Substanz bestehen oder diese enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Templatpartikel verkapselt, die einen Wirkstoff enthalten, z.B. selbst einen Wirkstoff darstellen. Generell können Wirkstoffe verkapselt werden, die im flüssigen Templatpartikel gelöst oder dispergiert sind. Der Wirkstoff kann beispielsweise ausgewählt werden aus Katalysatoren, Polymeren, Farbstoffen, Sensormolekülen, Aromastoffen, Arzneimitteln, Herbiziden, Insektiziden, Fungiziden, Ölen, insbesondere pharmazeutischen oder kosmetischen Ölen, z.B. Parfümölen oder öllöslichen oder in Öl dispergierbaren Feststoffen, insbesondere pharmazeutischen Wirkstoffen.

Beispielsweise können auch organische Flüssigkeiten wie etwa Alkohole oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Hexanol, Octanol, Octan oder Decan verkapselt werden. Solche mit einer organischen, nicht mit Wasser mischbaren Flüssigkeit gefüllten Kapseln können auch für chemische Reaktionen, z.B. Polymerisationsreaktionen eingesetzt werden. So kann das Monomer über dessen Verteilungsgleichgewicht gezielt im Innenraum der Kapseln angereichert werden. Gegebenenfalls kann die Monomerenlösung bereits vor Beginn der Synthese im Innenraum eingekapselt werden.

- 5 -

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es auch möglich, Kapseln zum Einschluss von Wirkstoffen herzustellen. Die Beladung des Innenraums mit Molekülen kann dadurch erfolgen, dass die Permeabilität der Hülle als Funktion der externen physikalischen und chemischen Parameter variiert wird. Zur Beladung wird ein Zustand hoher Permeabilität eingestellt. Das eingeschlossene Material wird anschließend durch Veränderung der äußeren Parameter oder/und Verschluss der Poren, beispielsweise durch Kon-
5 densation der Hülle oder chemische oder/und thermische Modifikation der Poren oder Kanäle zurückgehalten.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Abscheidung geladener oder/und nicht geladener Komponenten auf dem Templatpartikel. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die zur Bildung der Hülle erforderlichen Komponenten zumindest einen Polyelektryten,
15 beispielsweise zwei entgegengesetztgeladene Polyelektryten oder/und ein polyvalentes Metallkation und einen negativ geladenen Polyelektryten.

Unter Polyelektryten werden allgemein Polymere mit ionisch dissoziier-
20 baren Gruppen, die Bestandteil oder Substituent der Polymerkette sein können, verstanden. Üblicherweise ist die Zahl dieser ionisch dissoziierbaren Gruppen in Polyelektryten so groß, dass die Polymeren in der dissozierten Form (auch Polyionen genannt) wasserlöslich sind. Hierin werden unter dem Begriff Polyelektryte auch Ionomere verstanden, bei denen die Konzen-
25 tration der ionischen Gruppen für eine Wasserlöslichkeit nicht ausreichend sind, die jedoch genügend Ladungen aufweisen, um eine Selbstassem- blierung einzugehen. Bevorzugt umfasst die Hülle "echte" Polyelektryte. Je nach Art der dissoziierbaren Gruppen werden Polyelektryte in Polysäuren und Polybasen unterteilt. Aus Polysäuren entstehen bei der Dissoziation unter Abspaltung von Protonen Polyanionen, die sowohl
30 anorganische als auch organische Polymere sein können.

- 6 -

Polybasen enthalten Gruppen, die in der Lage sind, Protonen, z.B. durch Reaktion mit Säuren unter Salzbildung, aufzunehmen. Polybasen können ketten - bzw. seitenständige dissoziierbare Gruppen aufweisen und bilden durch Aufnahme von Protonen Polykationen.

5

Erfindungsgemäß geeignete Polyelektrolyte sind sowohl Biopolymere, wie etwa Alginsäure, Gummi Arabicum, Nukleinsäuren, Pektine, Proteine und andere, sowie chemisch modifizierte Biopolymere, wie etwa ionische oder ionisierbare Polysaccharide, z.B. Carboxymethylcellulose, Chitosan und Chitosansulfat, Ligninsulfonate sowie synthetische Polymere, wie etwa Polymethacrylsäure, Polyvinylsulfonsäure, Polyvinylphosphonsäure und Polyethylenimin.

10 Geeignete Polyanionen umfassen natürlich vorkommende Polyanionen und synthetische Polyanionen. Beispiele für natürlich vorkommende Polyanionen sind Alginat, Carboxymethylamylose, Carboxymethylcellulose, Carboxymethyldextran, Carageenan, Cellulosesulfat, Chondroitinsulfat, Chitosansulfat, Dextransulfat, Gummi Arabicum, Gummi Guar, Gummi Gellan, Heparin, Hyaluronsäure, Pektin, Xanthan und Proteine bei einem entsprechenden pH-Wert. Beispiele für synthetische Polyanionen sind Polyacrylate (Salze der Polyacrylsäure), Anionen von Polyaminosäuren und deren Copolymeren, Polymaleinat, Polymethacrylat, Polystyrolsulfat, Polystyrolsulfonat, Polyvinylphosphat, Polyvinylphosphonat, Polyvinylsulfat, Polyacrylamid-methylpropansulfonat, Polylactat, Poly(butadien/maleinat), Poly(ethylen/maleinat), Poly(ethacrylat/acrylat) und Poly(glycerinmethacrylat).

15 Geeignete Polybasen umfassen natürlich vorkommende Polykationen und synthetische Polykationen. Beispiele für geeignete natürlich vorkommende Polykationen sind Chitosan, modifizierte Dextrane, z.B. Diethylaminoethyl-modifizierte Dextrane, Hydroxymethylcellulosetrimethylamin, Lysozym, Polylysin, Protaminsulfat, Hydroxyethylcellulosetrimethylamin und Proteine

bei entsprechenden pH-Wert. Beispiele für synthetische Polykationen sind Polyallylamin, Polyallylaminhydrochlorid, Polyamine, Polyvinylbenzyltrimethylammoniumchlorid, Polybren, Polydiallyldimethylammoniumchlorid, Polyethylenimin, Polyimidazolin, Polyvinylamin, Polyvinylpyridin, Poly(acrylamid/methacryloxypropyltrimethylammoniumbromid), Poly(diallyldimethylammoniumchlorid/N-isopropylacrylamid), Poly(dimethylaminoethylacrylat/acrylamid), Polydimethylaminoethylmethacrylat, Polydimethylaminoepichlorhydrin, Polyethyleniminoepichlorhydrin, Polymethacryloxyethyltrimethylammoniumbromid, Hydroxypropylmethacryloxyethyldimethylammoniumchlorid, Poly(methyldiethylaminoethylmethacrylat/acrylamid), Poly(methyl/guanidin), Polymethylvinylpyridiniumbromid, Poly(vinylpyrrolidon/dimethylaminoethylmethacrylat) und Polyvinylmethylpyridiniumbromid.

Es können lineare oder verzweigte Polyelektrolyte eingesetzt werden. Die Verwendung verzweigter Polyelektrolyte führt zu weniger kompakten Polyelektrolytmultifilmen mit einem höheren Grad der Wandporosität. Zur Erhöhung der Kapselstabilität können Polyelektrolytmoleküle innerhalb oder/und zwischen den einzelnen Schichten vernetzt werden, z.B. durch Crosslinking von Aminogruppen mit Aldehyden.

Weiterhin können amphiphile Polyelektrolyte, z.B. amphiphile Block- oder Randomcopolymere mit partiellem Polyelektrolytcharakter eingesetzt werden. Solche amphiphilen Copolymeren bestehen aus Einheiten unterschiedlicher Funktionalität, z.B. einerseits sauren oder basischen Einheiten und andererseits hydrophoben Einheiten wie Styrolen, Dienen oder Siloxanen etc. die als Blöcke oder statistisch verteilt über das Polymer angeordnet sein können. Durch Verwendung von Copolymeren, die als Funktion äußerer Bedingungen ihre Struktur ändern, können die Kapselwände bezüglich ihrer Permeabilität oder anderer Eigenschaften definiert gesteuert werden. Hierzu bieten sich beispielsweise schwache Polyelektrolyte, Polyampholyte oder Copolymeren mit einem Poly(N-isopropylacrylamid)-Anteil, z.B. Poly(N-isopropylacrylamid-acrylsäure) an, die über

- 8 -

das Gleichgewicht von Wasserstoffbrückenbindungen ihre Wasserlöslichkeit als Funktion der Temperatur ändern, was mit einer Quellung einhergeht.

Durch Verwendung von unter bestimmten Bedingungen abbaubaren, z.B.

- 5 photo-, säure-, base-, salz- oder thermolabilen Polyelektrolyten kann über die Auflösung der Kapselwände die Freisetzung von eingeschlossenen Wirkstoffen gesteuert werden. Weiterhin können für bestimmte Anwendungsmöglichkeiten auch leitende Polyelektrolyte oder Polyelektrolyte mit optisch aktiven Gruppen als Kapselkomponenten verwendet werden.

10

Durch geeignete Wahl der Polyelektrolyte ist es möglich, die Eigenschaften und Zusammensetzung der Polyelektrolythülle der erfindungsgemäßen Kapseln definiert einzustellen. Dabei kann die Zusammensetzung der Hüllen durch die Wahl der Substanzen beim Schichtaufbau in weiten Grenzen variiert werden. Grundsätzlich ergeben sich keine Einschränkungen hinsichtlich der zu verwendenden Polyelektrolyte bzw. Ionomere, solange die verwendeten Moleküle eine genügend hohe Ladung aufweisen oder/und die Fähigkeit besitzen, über andere Wechselwirkungsarten, wie beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen und/oder hydrophobe Wechselwirkungen, eine Bindung mit der darunter liegenden Schicht einzugehen.

Geeignete Polyelektrolyte sind somit sowohl niedermolekulare Polyelektrolyte bzw. Polyionen als auch makromolekulare Polyelektrolyte, beispielsweise Polyelektrolyte biologischer Herkunft.

25

Von besonderer Bedeutung für die Verwendung der Kapseln ist die Permeabilität der Hüllwand. Wie bereits oben ausgeführt, ermöglicht die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Polyelektrolyte die Herstellung einer Vielzahl von Hüllkompositionen mit unterschiedlichen Eigenschaften.

30

Insbesondere kann die elektrische Ladung der Außenhülle dem Anwendungszweck angepasst werden. Zudem kann die Innenhülle an jeweils verkapselfte Wirkstoffe angepasst werden, wodurch z.B. eine Stabilisierung

- 9 -

des Wirkstoffs erzielt werden kann. Daneben kann auch die Permeabilität der Hüllwand durch die Wahl der Polyelektrolyte in der Hülle und durch die Wanddicke sowie die Umgebungsbedingungen beeinflusst werden. Dadurch ist eine selektive Gestaltung der Permeabilistätseigenschaften sowie eine
5 definierte Veränderung dieser Eigenschaften möglich.

Die Permeabilitätseigenschaften der Hülle können durch Poren in mindestens einer der Polyelektrolytschichten weiter modifiziert werden. Solche Poren können bei geeigneter Wahl durch die Polyelektrolyte selbst gebildet werden. Neben den Polyelektrolyten kann die Hülle aber auch andere Substanzen umfassen, um eine gewünschte Permeabilität zu erzielen. So kann insbesondere durch Einbringen von Nanopartikeln mit anionischen oder/und kationischen Gruppen oder von grenzflächenaktiven Substanzen, wie etwa Tensiden oder/und Lipiden, die Permeabilität für polare Komponenten gesenkt werden. Durch die Inkorporation von selektiven Transportsystemen, wie z.B. Carriern oder Kanälen, in die Polyelektrolythülle, insbesondere in Lipidschichten, ist eine genaue Anpassung der transversalen Transporteigenschaften der Hülle an den jeweiligen Anwendungszweck möglich. Die Poren oder Kanäle der Hüllwand können durch chemische
10 Modifizierung oder/und Änderung der Umgebungsbedingungen gezielt geöffnet bzw. verschlossen werden. So führt beispielsweise eine hohe Salzkonzentration des Umgebungsmediums zu einer hohen Durchlässigkeit der Hüllwand.
15
20 Eine erste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst das schichtweise Aufbringen von Polyelektrolyten auf die durch Zusatz amphiphiler Polyelektrolyte vorbehandelten flüssigen Templatpartikeln. Das schichtweise Aufbringen von Polyelektrolyten umfasst vorzugsweise mehrere, insbesondere mehr als vier Verfahrensschritte, wobei nacheinander entgegengesetzt geladene Polyelektrolyte aus der kontinuierlichen Flüssigphase auf dem Templatpartikel abgeschieden werden.
25

- 10 -

- Eine zweite Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst eine komplexe Präzipitation von Multischichten oder Koazervation mehrerer, z.B. zweier entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte. Dabei werden in der Beschichtungsemulsion die Beschichtungskomponenten in komplexierter Form vorgelegt, z.B. als Komplexe zweier entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte, und durch Veränderung der Medienbedingungen eine Übertragung (Umverteilung) der Komponenten auf die Grenzschicht zwischen Templatpartikel und kontinuierlicher Phase bewirkt. Zur Durchführung dieses Verfahrens werden beispielsweise die filmbildenden Komponenten in einer Lösung, z.B. in einer alkalischen Lösung, gehalten, in der beide simultan, ohne miteinander zu reagieren, vorliegen. Zu dieser Lösung werden die zu beschichtenden Templatpartikel zugegeben. Anschließend wird mit Säure, z.B. HCl bis in den Neutralbereich titriert, wobei eine Einkapselung der Templatpartikel stattfindet. Nach Abtrennung der eingekapselten Partikel von den Komplexen in der freien Lösung, z.B. durch Filtration, Zentrifugation, Sedimentation (Aufrahmung) oder Phasenseparation, können die Templatpartikel gegebenenfalls aufgelöst werden.
- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Oberflächenpräzipitation aus einer Lösung enthaltend einen Komplex aus einem niedermolekularen Ion und einem entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten erfolgen. Beispiele für geeignete niedermolekulare Ionen sind Metallkationen, anorganische Anionen wie Sulfat, Carbonat, Phosphat, Nitrat etc., geladene Tenside, geladene Lipide und geladene Oligomere in Kombination mit einem entsprechend entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten. Hierbei wird eine verteilte Quelle für den einen Polyelektrolyten bei gleichzeitiger Anwesenheit des anderen Polyelektrolyten erzeugt. Der Polyelektrolyt des Komplexes kann sowohl das Polykation als auch das Polyanion sein. Die Wahl hängt von dem vorgelegten Templatpartikel und anderen Vorgaben ab. In dieser Ausführungsform wird beispielsweise ein positiv geladener Polyelektrolyt mit einem mehrfach negativ geladenen

- 11 -

niedermolekularen Anion, z.B. Sulfat zu einer Lösung des negativ geladenen Polyelektrolyten und einer Suspension der Templatpartikel gegeben, wobei eine Beschichtung der Templatpartikel stattfindet. Die beschichteten Templatpartikel können von den freien Komplexen beispielsweise durch
5 Zentrifugation, Filtration und anschließendes Waschen abgetrennt werden und - sofern es sich um lösliche Partikel handelt - zur Herstellung von Mikrokapseln aufgelöst werden.

Noch eine weitere bevorzugte Ausführungsform umfasst die Oberflächenpräzipitation aus einer Lösung enthaltend partiell destabilisierte Polyelektrolytkomplexe (Polykation/Polyanion) mittels Salzzugabe oder/und pH-Variation. Hierbei erfolgt eine allmähliche Übertragung von Polyelektrolyten aus den Komplexen auf die Templatoberfläche. Hierzu können der negativ und der positiv geladene Polyelektrolyt in eine wässrige Lösung mit hohem
10 Salzgehalt, vorzugsweise einem Salzgehalt von $\geq 0,5$ Mol/l, z.B. 1 M NaCl, eingebracht und gerührt werden. Nach Zugabe der Templatpartikel werden diese beschichtet. Die beschichteten Templatpartikel können beispielsweise durch Zentrifugation, Filtration, Sedimentation oder andere bekannte Phasen separationsverfahren und anschließendes Waschen gewonnen und
15 gegebenenfalls zur Erzeugung von Mikrokapseln aufgelöst werden.

In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst die Hülle niedermolekulare Kationen, z.B. Metallkationen und mindestens einen negativ geladenen Polyelektrolyten. Als Kationen kommen beispielsweise
20 divalente und insbesondere trivale Kationen zum Einsatz. Beispiele für geeignete Kationen sind Erdalkalimetallkationen, Übergangsmetallkationen und Seltenerdelementkationen, wie etwa Ca^{2+} , Mg^{2+} , Y^{3+} , Tb^{3+} und Fe^{3+} . Andererseits können auch monovalente Kationen wie Ag^+ eingesetzt werden. Durch Reduktion von Metallkationen können mit einer Metallschicht
25 überzogene Templatpartikel erzeugt werden.

- In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfassen die zur Bildung der Hülle erforderlichen Komponenten zumindest ein Makromolekül, z.B. ein abiogenes Makromolekül, wie etwa ein organisches Polymer, oder ein Biomolekül, wie etwa eine Nukleinsäure, z.B. DNA, RNA oder ein
5 Nukleinsäureanalagon, ein Polypeptid, ein Glykoprotein oder ein Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von vorzugsweise ≥ 5 kD, und besonders bevorzugt ≥ 10 kD. Die Makromoleküle können Ladungen tragen, z.B. wie Nukleinsäuren oder aber auch ungeladen sein, wie etwa Polysaccharide, z.B. Dextrans. Die Makromoleküle können gegebenenfalls mit
10 Polyelektryten oder/und polyvalenten Metallkationen kombiniert werden, wobei z.B. Kombinationen von makromolekularen und niedermolekularen biologischen Zellsubstanzen, makromolekularen und niedermolekularen abiogenen Substanzen und makromolekularen und biogenen und abiogenen Substanzen verwendet werden können, wobei z.B. Kombinationen von
15 makromolekularen und niedermolekularen biologischen Zellsubstanzen, makromolekularen und niedermolekularen abiogenen Substanzen und makromolekularen und niedermolekularen biogenen und abiogenen Substanzen verwendet werden können.
- 20 In noch einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfassen die zur Bildung der Hülle vorgegebenen Komponenten ein Gemisch mehrerer Polyelektryte oder/und Lipide oder/und Proteine oder/und Peptide oder/und Nukleinsäuren oder/und weiterer organischer und anorganischer Verbindungen biogener oder abiogener Herkunft. Durch geeignete
25 Zusammensetzung der flüssigen kontinuierlichen Phase bezüglich Salzgehalt, pH-Wert, Co-Lösungsmittel, Tenside und durch geeignete Wahl der Beschichtungsbedingungen, z.B. Temperatur, rheologische Bedingungen, Anwesenheit elektrischer oder/und magnetischer Felder, Anwesenheit von Licht, etc. werden die diversen Hüllkomponenten zur Selbstassemblierung
30 auf den Templayen unter Bildung komplexer Strukturen mit vielfältigen biomimetischen Eigenschaften veranlasst.

- 13 -

Das Aufbringen gemäß Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt unter Bedingungen, sodass um das Templat eine Hülle mit definierter Dicke im Bereich von 1 bis 100 nm, vorzugsweise 1 bis 50 nm, besonders bevorzugt 5 bis 30 nm und am meisten bevorzugt 10 bis 20 nm gebildet wird. Die Wandstärke und die Homogenität der Kapselhülle werden beim schichtweisen Aufbringen durch die Anzahl und Zusammensetzung der Schichten und bei Präzipitation durch deren Prozessführung bestimmt, die im Wesentlichen von der Konzentration der Templatpartikel, der Konzentration der Beschichtungskomponenten und der Geschwindigkeit der die Präzipitation bewirkenden Löslichkeitsveränderung in der Flüssigkeitsphase abhängt.

Ein Aufbringen durch Präzipitation kann beispielsweise dadurch erfolgen, dass ein Teil der die Hülle bildenden Komponenten in der Flüssigphase vorgelegt und anschließend eine oder mehrere weitere Hüllkomponenten zugegeben wird. Ein derartiger Präzipitationsschritt kann beispielsweise für eine Kombination von Metallkationen und entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten eingesetzt werden. Eine andere Möglichkeit der Präzipitation besteht darin, dass die zur Bildung der Hülle erforderlichen Komponenten bereits vollständig in der Flüssigphase vorliegen und eine die Präzipitation bewirkende Veränderung der Flüssigphase erfolgt. Diese Veränderung der Flüssigphase kann beispielsweise eine Veränderung des pH-Werts und/oder eine Veränderung der Zusammensetzung der Flüssigphase, z.B. durch Zugabe einer Lösungsmittelkomponente oder/und Entfernen einer Lösungsmittelkomponente umfassen. So kann beispielsweise eine Präzipitation von hydrophilen Biopolymeren wie DNA oder Polysacchariden durch Zugabe von Ethanol zu einer wässrigen Flüssigphase bewirkt werden, während die Präzipitation von Polyelektrolytkombinationen durch Abdampfen eines organischen Lösungsmittels, wie etwa Aceton aus der Flüssigphase erfolgen kann.

Die zur Bildung der Hülle verwendeten Komponenten können alternativ oder zusätzlich auch Nanopartikel, z.B. organische oder anorganische Nanopartikel, insbesondere Nanopartikel mit elektrischen, magnetischen oder optischen Eigenschaften, z.B. Magnetit oder CdTe, umfassen.

5

Weiterhin kann das erfundungsgemäße Beschichtungsverfahren die Durchführung von zumindest einem zusätzlichen Beschichtungsschritt vor oder/und nach dem Präzipitationsschritt umfassen. Ein derartiger zusätzlicher Beschichtungsschritt kann beispielsweise das Aufbringen einer oder 10 mehrerer Lipidschichten oder/und das schichtweise Aufbringen von Polyelektrolyten umfassen.

Durch Abscheidung von Lipidschichten oder/und amphiphiler Polyelektrolyten auf der Polyelektrolythülle kann eine Modifizierung der Permeabilität 15 einer Hülle erreicht werden. Auf diese Weise kann die Permeabilität der Hüllen für kleine und polare Moleküle sehr stark vermindert werden. Beispiele für Lipide, die auf den Hüllen abgeschieden werden können, sind Lipide, die mindestens eine ionische oder ionisierbare Gruppe tragen, z.B. Phospholipide wie etwa Dipalmitoylphosphatidinsäure oder zwitterionische 20 Phospholipide wie etwa Dipalmitoylphosphatidylcholin oder auch Fettsäuren bzw. entsprechende langkettige Alkylsulfonsäuren. Bei Verwendung zwitterionischer Lipide können Lipidmultischichten auf der Hülle abgeschieden werden.

25 Das schichtweise Aufbringen von Polyelektrolyten kann beispielsweise wie in WO 99/47252 beschrieben, erfolgen. Der schichtweise Hüllenaufbau kann mit einem Präzipitationsschritt beispielsweise so kombiniert werden, dass zunächst auf dem Templatpartikel ein schichtweiser Aufbau von einer geringen Anzahl, z.B. 1 bis 4 Schichten von Polyelektrolyten erfolgt, dem 30 sich ein Präzipitationsschritt anschließt. Alternativ oder zusätzlich kann auch nach den Präzipitationsschritten eine schichtweise Abscheidung von

- 15 -

Polyelektrolyten auf der Hülle erfolgen. Auch kann in oder/und auf den Hüllen eine chemische Reaktion erfolgen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren lassen sich Kapseln herstellen,
5 deren Größenverteilung derjenigen von Emulsionen entspricht und die im Gegensatz zu tensidstabilisierten Systemen keine Änderung der Größenverteilung im Sinne einer Ostwald-Reifung zeigen. Die Kapseln sind sehr stabil gegenüber chemischen, biologischen, mechanischen und thermischen Belastungen. Sie lassen sich bei geeigneter Zusammensetzung
10 trocknen und wieder resuspendieren. Sie lassen sich als Konzentrat in wässrigen oder wässrig-gelartigen Phasen aufbewahren.

Weiterhin soll die Erfindung durch die nachfolgenden Figuren und Beispiele erläutert werden.

15

Figur 1 zeigt eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens umfassend die einstufige Bildung einer Polyelektrolyt/Ion-Hülle auf kolloidalen flüssigen Templatpartikeln.

20

Figur 2 zeigt eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, umfassend eine Selbstassemblierung von Polymerfilmen auf der Oberfläche von kolloidalen flüssigen Partikeln.

25

Die Figuren 1 und 2 zeigen eine schematische Darstellung von zwei Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens. Gemäß Figur 1 wird eine Suspension von flüssigen und mit amphiphilen Polyelektrolyten versetzten Templatpartikeln (2) hergestellt, die Metallionen, z.B. Ionen eines polyvalenten Metalls oder Ionen eines Edelmetalls, wie etwa Ag^+ (4) enthält. Durch tropfenweise Zugabe einer Lösung mit negativ geladenen Polyelektrolytmolekülen (6) erfolgte eine Präzipitation einer Ion/Polyelektrolyt-Hülle auf den Templatpartikeln. Die beschichteten Templatpartikel (8) können auf unterschiedliche Art und Weise weiter prozessiert werden. So

- 16 -

können durch Auflösung der Templatpartikel leere Kapseln (10) erzeugt werden. Durch Reduktion der Metallionen werden metallbeschichtete Kapseln (12) erhalten. Durch schichtweises Aufbringen entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte (14a, 14b) werden Kapseln mit einer anisotropen 5 Hülle hergestellt, wobei der innere Teil eine Ion/Polyelektrolyt-Hülle und der äußere Teil eine durch schichtweisen Aufbau erzeugte Polyelektrolyt/Polyelektrolythülle ist. Durch Auflösung der Templatpartikel können anschließend leere Kapseln (18) erzeugt werden. Durch Entfernung der Metallionen (4) kann der innere Ion/Polyelektrolyt-Teil der Hülle aufgelöst 10 werden, sodass das Polymer (6) im Inneren der aus den entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten (14a, 14b) gebildeten Hülle verkapselft ist (20).

Eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist in 15 Figur 2 gezeigt. Es wird eine Suspension kolloidaler flüssiger und mit amphiphilen Polyelektrolyten versetzter Templatpartikel (32) in einer Flüssigphase vorgelegt, die ein Polymer, z.B. eine Nukleinsäure, ein Protein, ein Polysaccharid oder ein synthetisches Polymer, in gelöster Form enthält. Durch Veränderung der Lösungsmittelzusammensetzung, z.B. tropfenweise 20 Zugabe von Ethanol oder eines anderen Lösungsmittels, in dem das Polymer nicht oder nur schlecht löslich ist, erfolgt eine Präzipitation des Polymers, wobei mit dem Polymer beschichtete Templatpartikel (36) entstehen. Durch schichtweise Abscheidung von entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten 25 (38a, 38b) werden beschichtete Templatpartikel mit anisotroper Hülle (40) erzeugt, wobei der innere Abschnitt der Hülle durch das präzipitierte Polymer und der äußere Abschnitt durch Schichten entgegengesetzt geladener Polyelektrolyten gebildet wird. Bei Verwendung löslicher Templatpartikel können diese aufgelöst werden, wobei ein in der 30 Polyelektrolyt/Polyelektrolyt-Hülle verkapselftes Polymer (42) gebildet wird.

BeispieleBeispiel 1 - Herstellung von durch amphiphile Polyelektrolyte stabilisierten Tröpfchenemulsionen

1.1

- 5 0,1 g eines Gemisches aus Hexadecyl/Octadecyl-bis(polyoxyethylen)-3-sulfopropyl-ammonium-betaín und Natrium-hexadecyl/octadecyl-bis(polyoxyethylen)-2-sulfinato-3-sulfopropyl-ammonium-betaín und Poly(diallyldimethyl)ammonium-stearat (Gewichtsverhältnis von Simplex-Verbindung zu polyfunktionellem Tensid von 2:1) werden in 10 g Öl gelöst.

10

1.2

- 15 0,05 g eines Gemisches bestehend aus Hexadecyl/Octadecyl-bis(polyoxyethylen)-3-sulfopropyl-ammonium-betaín und Natrium-hexadecyl/octadecyl-bis(polyoxyethylen)-2-sulfinato-3-sulfopropyl-ammonium-betaín und Poly[alkyl-methyl-bis(polyoxyethylen)-ammonium]-polyacrylat (Gewichtsverhältnis von Simplex-Verbindung zu polyfunktionellem Tensid 2:1) werden in 10 g Öl gelöst.

1.3

- 20 0,05 g Poly(diallyldimethyl)ammonium-poly(stearat) oder Poly(diallyldimethyl)ammonium-poly(erucasäure) werden in 10 g Öl gelöst.

1.4

- 25 0,05 g Alkyl-dimethyl-ammonium-propyl-modifiziertes polykationisches Polysiloxan werden in 10 g Öl gelöst.

1.5

- 30 0,02 g eines Gemisches aus Hexadecyl/Octadecyl-bis(polyoxyethylen)-3-sulfopropyl-ammonium-betaín und Natrium-hexadecyl/octadecyl-bis(polyoxyethylen)-2-sulfinato-3-sulfopropyl-ammonium-betaín werden in 10 g Öl gelöst.

Beispiel 2 - Schichtweiser Aufbau von Polyelektrolytmultischichten auf Öltröpfchen

Die nach den Vorschriften 1.1 bis 1.5 erhaltene modifizierte Ölphase wird in wässrigen Lösungen geeigneter Polyelektrolyte emulgiert. Dabei ist bei 5 1.1, 1.3 und 1.4 bevorzugt mit einem Polyanion und bei 1.2 bevorzugt mit einem Polykation in der wässrigen Phase fortzufahren. 1.5 kann sowohl in polykationischen als auch in polyanionischen Systemen weiterverarbeitet werden. Die erhaltenen Polyelektrolytkomplexe in der Öl/Wasser- 10 Phasengrenze geben der Emulsion die notwendige temporäre Stabilität gegenüber Koaleszenz und stabilisieren ebenfalls die Phasengrenze selbst, so dass mit bekannten schrittweisen oder einschrittigen Verfahren zur Erzeugung der Polyelektrolytmultischichten fortgesetzt werden kann.

1 ml Öl (unmodifiziert oder mit einem amphiphilen Polyelektrolyten 15 modifiziert wie in Beispiel 1.1 oder 1.3 beschrieben) wird mit 5 ml Poly(styrolsulfonat-natriumsalz) (PSS) mit einem Molekulargewicht von 70.000 D von Aldrich (1 mg/ml in 0,5 M NaCl) mittels Ultraschall z.B. mit einem Ultraturrax emulgiert. Dies führt zur Bildung einer ersten Polyelektrolytdoppelschicht an der Phasengrenze zwischen den 20 Emulsionströpfchen und der kontinuierlichen wässrigen Phase.

Anschließend werden unter Schütteln 10 ml Poly(allylaminhydrochlorid) (PAH) mit einem Molekulargewicht von 50 bis 65.000 D von Aldrich (1 mg/ml in 0,5 M NaCl) zur Erzeugung der zweiten Schicht zugemischt. Die 25 dritte Schicht wird durch Zugeben von 15 ml PSS und die vierte Schicht durch Zugeben von 20 ml PAH gebildet. Insgesamt werden auf diese Weise bis zu 10 Schichten (zehnte Schicht 50 ml PAH) erzeugt.

Ein mehrfaches Waschen im Scheidetrichter ergibt stabile Emulsionen. 30 Gegebenenfalls können sich Vernetzungsschritte, z.B. durch Glutaraldehyd anschließen.

- 19 -

Beispiel 3 - Komplex-Präzipitation oder Koazervation aus alkalischer PSS/PAH-Lösung mit Emulsionstropfen als Templat

Hierbei wird eine Ausgangslösung der beiden Polyelektrolyte hergestellt, in der beide simultan ohne miteinander zu reagieren in Lösung sind. Das wird
5 erreicht durch Vorlage von 100 ml 0,1 % (w/w) NaOH-Lösung mit 0,1 M NaCl. In dieser Lösung werden nacheinander 300 mg PSS (MG 70.000) und 200 mg PAH (MG 50-65.000) gelöst. Es wird bis zur vollständigen Auflösung geschüttelt. Diese Lösung ist für mehrere Stunden stabil. Es werden 20 ml Öl (unmodifiziert oder nach Formulierungen 1.1 bis 1.5)
10 dazugegeben. Mit dem Ultraturrax wird anschließend emulgiert und danach rasch mit 10 % (w/w) HCl bis in den Neutralbereich tritriert. Anschließend wird die Emulsion gereinigt, z.B. im Scheidetrichter mehrfach gewaschen. Es ergibt sich eine über Monate stabile Emulsion.

15 Beispiel 4 - Ein-Schritt-Präzipitation aus einer Lösung enthaltend einen Komplex aus einem Polyelektrolyten und einem mehrwertigen Ion

Lösung I: 1 ml PSS-Lösung (2 mg/ml) wird mit 200 µl einer Y(NO₃)₃-Lösung (2 x 10⁻² M) gemischt. Das resultierende Ladungsverhältnis zwischen Sulfat und Yttrium ist 5:3.

20 Lösung II: 400 µl Öl werden mit 1 ml Wasser gemischt. Die Mischung wird für 3 bis 4 Minuten mit Ultraschall in einem Ultraturrax emulgiert.

25 Lösung I wird anschließend rasch zu Lösung II gegeben und die resultierende Emulsion für 2 Minuten im Vortex geschüttelt. Die Emulsion ist für mehr als 20 Stunden stabil und kann gegebenenfalls als Ausgangssystem für weitere Beschichtungen dienen.

Ansprüche

1. Verfahren zum Aufbringen einer Hülle auf flüssige Templatpartikel umfassend die Schritte:
 - (a) Bereitstellen einer Emulsion von flüssigen Templatpartikeln in einer kontinuierlichen Flüssig- oder Gelphase, wobei in den flüssigen Templatpartikeln oder/und der kontinuierlichen Phase mindestens ein amphiphiler Polyelektrolyt oder Polyelektrolytkomplex oder ein Copolymer aus geladenen hydrophilen Monomeren und öllöslichen Monomeren gelöst ist, wobei an der Phasengrenze zwischen dem flüssigen Templatpartikel und der kontinuierlichen Phase ein Film gebildet wird, und
 - (b) Aufbringen einer Hülle auf den an der Phasengrenze gebildeten Film.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass als flüssige Templatpartikel eine Ölphase und als kontinuierliche Phase eine wässrige oder wässrig-gelige Phase verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass die flüssigen Templatpartikel aus Partikeln mit einem Durchmesser von bis zu 50 µm, insbesondere bis zu 10 µm ausgewählt werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass die flüssigen Templatpartikel eine Lösung, eine Emulsion oder eine Suspension umfassen.

- 21 -

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass die flüssigen Templatpartikel aus einer flüssig-kristallinen
Substanz bestehen oder diese enthalten.

5

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass die Templatpartikel einen Wirkstoff enthalten.

10 7. Verfahren nach Anspruch 6,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass der Wirkstoff aus Katalysatoren, Polymeren, Farbstoffen,
Sensormolekülen, Aromastoffen, Arzneimitteln, Herbiziden,
Insektiziden, Fungiziden ausgewählt ist.

15

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass der Wirkstoff ausgewählt wird aus Ölen, insbesondere
Parfümölen, pharmazeutischen Ölen und in Öl gelösten oder
dispergierten pharmazeutischen Wirkstoffen.

20

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass der amphiphile Polyelektrolyt Simplex-Verbindungen aus
polykationischen Polymeren und Anionen enthält.

25

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass der amphiphile Polyelektrolyt Simplex-Verbindungen aus
polyanionischen Polymeren und Kationen enthält.

30

- 22 -

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass der amphiphile Polyelektrolyt polyfunktionelle zwitterionische
Tenside enthält.

5

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass der amphiphile Polyelektrolyt in einer Menge von bis zu 2 Gew.-
%, bezogen auf das Gewicht der Templatpartikel eingesetzt wird.

10

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass das Aufbringen der Hülle einen schichtweisen Aufbau oder/und
eine Präzipitation von Multischichten oder/und eine Koazervation aus
der kontinuierlichen Flüssigphase umfasst.

15

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass die zur Bildung der Hülle verwendeten Komponenten zumindest
einen Polyelektrolyten umfassen.

20

15. Verfahren nach Anspruch 14,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass die zur Bildung der Hülle verwendeten Komponenten zwei
entgegengesetzt geladene Polyelektrolyten umfassen.

25

16. Verfahren nach Anspruch 15,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass die zur Bildung der Hülle verwendeten Komponenten ein
polyvalentes niedermolekulares Kation und einen negativ geladenen
Polyelektrolyten oder ein polyvalentes niedermolekulares Anion und
einen positiv geladenen Polyelektrolyten umfassen.

30

- 23 -

17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass in der Beschichtungsemulsion die filmbildenden Komponenten
in komplexierter Form vorgelegt werden und durch Veränderung der
Medienbedingungen eine Übertragung der Komponenten auf die
Grenzschicht zwischen Templatpartikel und kontinuierlicher Phase
erfolgt.
18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass die zur Bildung der Hülle erforderlichen Komponenten zumindest
ein Makromolekül umfassen.
19. Verfahren nach Anspruch 18,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass ein Biopolymer, ein abiogenes Polymer oder ein Gemisch davon
gegebenenfalls in Kombination mit niedermolekularen biogenen
oder/und abiogenen Substanzen verwendet wird.
20. 20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass zur Bildung der Hülle Nanopartikel mit elektrischen,
magnetischen oder optischen Eigenschaften verwendet werden.
25. 21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin
umfassend die Desintegration der flüssigen Templatpartikel.
22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin
umfassend eine zumindest teilweise Desintegration der Hülle.

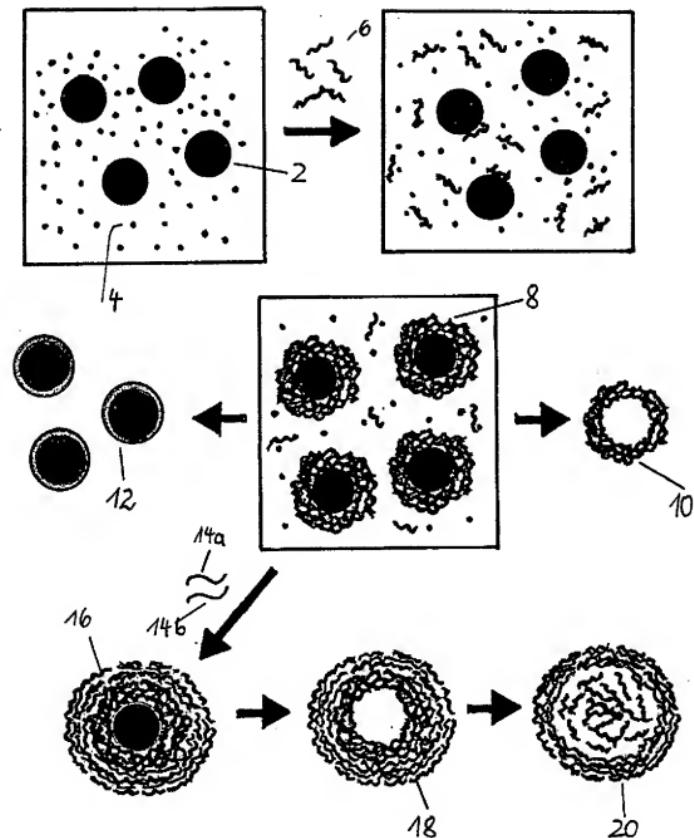
- 24 -

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass eine Hülle mit einer Dicke von 1 bis 100 nm um die
Templatpartikel erzeugt wird.
- 5
24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass eine Hülle mit einer Dicke von 1 bis 50 nm um die
Templatpartikel erzeugt wird.
- 10
25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
dass in oder/und auf den Hüllen eine chemische Reaktion
durchgeführt wird.

15

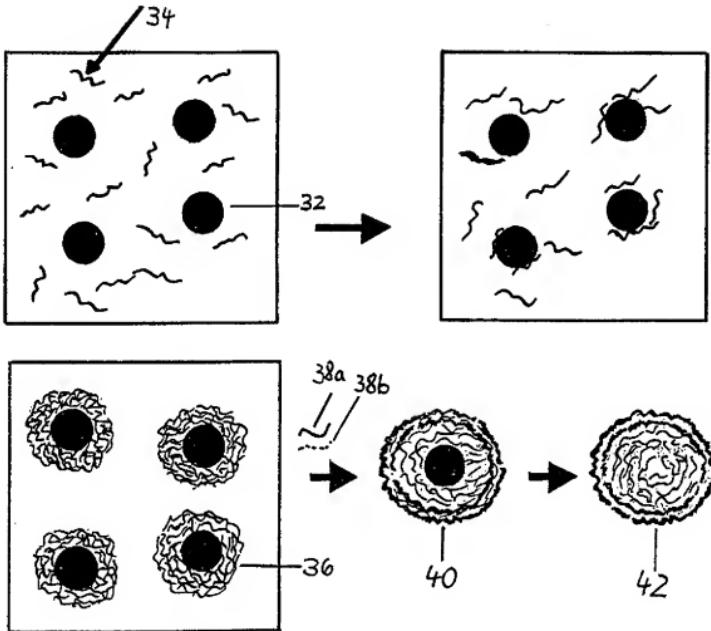
-1/2-

Figur 1



-2/2-

Figur 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interinal Application No
PCI/EP 01/08899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01J13/02 B01J13/10 B01J13/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 47252 A (LERCHE KARL HEINZ ;MAX PLANCK GESELLSCHAFT (DE); BAEUMLER HANS (DE) 23 September 1999 (1999-09-23) cited in the application page 11, line 29 -page 12, line 2; claims 1-50; examples 1-13 -----	1-25

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or document is used to establish the priority date of another claimed or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to have inventiveness if the document is taken alone

V document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

W document member of the same patent family

Date of the actual compilation of the international search

Date of mailing of the international search report

7 January 2002

16/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palmentaer 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willsher, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08899

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9947252	A	23-09-1999	DE 19812083 A1	30-09-1999
			DE 19907552 A1	31-08-2000
			EP 0972563 A1	19-01-2000
			WO 9947253 A1	23-09-1999
			WO 9947252 A2	23-09-1999
			EP 1064087 A2	03-01-2001
			EP 1064088 A1	03-01-2001
			WO 0003797 A1	27-01-2000
			EP 1098696 A1	16-05-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08899

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01J13/02 B01J13/10 B01J13/22

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGEMEHRTE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 47252 A (LERCHE KARL HEINZ ; MAX PLANCK GESELLSCHAFT (DE); BAEUMLER HANS (DE) 23. September 1999 (1999-09-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 11, Zeile 29 -Seite 12, Zeile 2; Ansprüche 1-50; Beispiele 1-13	1-25

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Sonderkategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie z.B. eine Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung oder andere Maßnahmen bezieht)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. Januar 2002	16/01/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchebehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5810 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Willsher, C

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08899

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9947252	A 23-09-1999	DE 19812083 A1	30-09-1999
		DE 19907552 A1	31-08-2000
		EP 0972563 A1	19-01-2000
		WO 9947253 A1	23-09-1999
		WO 9947252 A2	23-09-1999
		EP 1064087 A2	03-01-2001
		EP 1064088 A1	03-01-2001
		WO 0003797 A1	27-01-2000
		EP 1098696 A1	16-05-2001